

Aus dem Physiologischen Institut der Justus Liebig-Universität
zu Gießen
und dem W. G. Kerckhoff-Institut der Max Planck-Gesellschaft
in Bad Nauheim
Direktor: Professor Dr. med. R. Thauer

**Untersuchungen über den sekretorischen Anteil
der Perspiratio insensibilis kleiner Hautflächen
beim Menschen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät
der
Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Helmut Sommer
aus Karlsbad (Sudeten)

Gießen 1969



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545915_0072

Aus dem Physiologischen Institut der Justus Liebig-Universität
zu Gießen
und dem W. G. Kerckhoff-Institut der Max Planck-Gesellschaft
in Bad Nauheim
Direktor: Professor Dr. med. R. Thauer

**Untersuchungen über den sekretorischen Anteil
der Perspiratio insensibilis kleiner Hautflächen
beim Menschen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät
der
Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Helmut Sommer
aus Karlsbad (Sudeten)

Gießen 1969



Dekan: Professor Dr. H. Rettig
Referent: Professor Dr. R. Thauer
Korreferent: Professor Dr. V. R. Ott

Tag der mündlichen Prüfung: 21. Oktober 1969

Inhaltsverzeichnis

	Seite
<u>A. Einleitung</u>	1
<u>B. Methodik</u>	
1.) Beschreibung der Apparatur	5
2.) Die Versuchsperson	10
3.) Beispiel für einen Versuchsablauf	10
4.) Errechnung des Diffusionswiderstandes der Epidermis	12
5.) Die cholinergen und adrenergen Hemmsubstanzen	13
<u>C. Ergebnisse</u>	
<u>I. Normalwerte</u>	
1.) Der Wasserdampfdruck auf der Hautoberfläche	15
2.) Der Tagesgang des Diffusionswiderstandes der Epidermis	17
3.) Langzeitänderungen und jahreszeitabhängige Schwankungen des Diffusionswiderstandes...	19
<u>II. Der Diffusionswiderstand der Epidermis nach Hemmung der Schweißsekretion</u>	
1.) Die Wirkung der Atropin-Iontophorese	20
2.) Versuche mit Atropinblockade der cholinergen, vegetativen Nervenversorgung der Schweißdrüsen	25
3.) Versuche mit Phenoxybenzaminblockade des adrenergen Anteils der vegetativen Nerven- versorgung der Schweißdrüsen	28
4.) Versuche mit kombinierter Atropin- und Phenoxybenzaminmedikation	31

D. Diskussion

1.) Über die "Normalwerte" der Perspiratio insensibilis	36
2.) Zur Atropin-Iontophorese	38
3.) Der Diffusionswiderstand der Epidermis unter dem Einfluß cholinerg und adrenerg blockierender Medikation	40
4.) Die Größe und die Veränderlichkeit des sekretorischen Anteils der Perspiratio insensibilis	43

<u>E. Zusammenfassung</u>	48
---------------------------	----

<u>F. Literaturverzeichnis</u>	50
--------------------------------	----

Symbol	Dimension	Bedeutung
t_M	$^{\circ}\text{C}$	Mundtemperatur
t_H	$^{\circ}\text{C}$	Hauttemperatur an der Meßstelle
t_L	$^{\circ}\text{C}$	Lufttemperatur in der Meßkapsel
t_A	$^{\circ}\text{C}$	Absorptionsmitteltemperatur
t_R	$^{\circ}\text{C}$	Lufttemperatur im Laboratorium
t_{Max}	$^{\circ}\text{C}$	maximale Tagestemperatur im Freien
t_{Min}	$^{\circ}\text{C}$	minimale Tagestemperatur im Freien
p_L	Torr	Wasserdampfdruck in der Luft, im Versuch identisch mit p_A
p_A	Torr	Wasserdampfdruck des Absorptionsmittels
p_H	Torr	Wasserdampfdruck an der Hautoberfläche
p_{Hs}	Torr	Sättigungsdampfdruck von Wasser bei Hauttemperatur
Δp_L	Torr	Wasserdampfdruckdifferenz in der Luftstrecke der Meßkapsel ($\Delta p_L = p_H - p_A$)
Δp_H	Torr	Wasserdampfdruckdifferenz zwischen feuchter Hautunter- und Hautoberfläche ($\Delta p_H = p_{Hs} - p_H$)
R_H	$\text{Torr} \cdot \text{min} \cdot \text{cm}^2 \cdot \mu\text{g}^{-1}$	Wasserdampfdiffusionswiderstand der Epidermis zwischen feuchter Unterfläche und Hautoberfläche

Symbol	Dimension	Bedeutung
$\Delta G/\Delta t$	$\text{mg} \cdot \text{min}^{-1}$	Gewichtsaufnahme des Absorptionsmittels in 1 Minute
t	min	Zeit
F	cm^2	Meßfläche an der Haut
φ_H	%	relative Feuchte an der Hautoberfläche
φ_A	%	relative Feuchte über dem Absorptionsmittel
φ_L	%	mittlere relative Feuchte der Luft in der Meßstrecke
φ_R	%	relative Feuchte der Luft im Laboratorium

A. Einleitung

Solange sich der gesunde Mensch in kalter oder in thermo-indifferenter Umgebung aufhält und keine wesentliche Arbeit leistet, fühlt sich seine Haut trocken an. Trotzdem gibt sie ständig Wasserdampf in Form der Perspiratio insensibilis cutanea ab, deren Menge ca. 23 % der täglichen Gesamtwasserabgabe von 2600 ml bei normal beanspruchter physikalischer Wärmeregulation beträgt (10). Die ersten Untersuchungen zu diesem Problem wurden im Jahre 1614 von S. Sanctorius, Professor der Medizin in Padua, veröffentlicht (45), der sich 10 Jahre lang täglich mehrmals gewogen hatte und aus der Bilanz ablesen konnte, daß die Einfuhr an festen und flüssigen Nahrungsmitteln größer war als die Ausfuhr an festen und flüssigen Ausscheidungen. Er schloß daraus, daß von der Haut eine unsichtbare Substanz, wahrscheinlich Wasserdampf, abgegeben und damit dem Körpergewicht entzogen werde. Seit den Untersuchungen von Séguin und Lavoisier (48) im Jahre 1777, die mit der Entdeckung des Sauerstoffs eine Erklärung des Verbrennungsvorgangs lieferten, war auch die Rolle der Lunge an der unmerklichen Wasserdampfabgabe bekannt.

Die Wasserdampfabgabe durch die menschliche Epidermis wurde durch verschiedene Theorien zu erklären versucht.

- 1.) Abgabe von Flüssigkeit aus den Kapillaren mit Durchdringung der verschiedenen Hautschichten und Verdunstung an der Hautoberfläche.

- 2.) Flüssigkeitsabgabe aufgrund aktiver und kapillarer Vorgänge in den Interzellularräumen der Epidermis mit Aufsteigen von Flüssigkeit und Verdunsten an der Oberfläche.
- 3.) Verdunstung von Interzellularflüssigkeit in der Tiefe der Epidermis (unter der "Barriere") und Diffusion des Wasserdampfes durch das Stratum corneum in den freien Luftraum.
- 4.) Flüssigkeitsabgabe aufgrund eines Sekretionsprozesses der Schweißdrüsen.
- 5.) Freiwerden von Wasserdampf bei den Verhornungsvorgängen in der Epidermis.

Heute sind nur noch die Diffusionstheorie 3.) und die Sekretionstheorie 4.) im Gespräch.

Die Sekretionstheorie (Klappich (25), Moog (33), Pfleiderer (38), Pirlet (40), Schölmerich u. Hildebrandt (46), Schwenkenbecher (47)) besagt, daß die unmerkliche Wasserdampf-abgabe nur auf einem ständigen Sekretionsprozeß der Schweißdrüsen beruhe. Das Sekret diffundiere aber zum Großteil aus den Schweißdrüsen-Ausführungsgängen in das Stratum corneum, versickere zwischen den verhornten Zellen, verdunste dort und erreiche dann als Wasserdampf die Hautoberfläche.

Nach der Diffusionstheorie (Albert u. Palmes (1), Büttner (5,6), Brebner u. Mitarb. (4), Heerd u. Ohara (19), Kerslake (24), Loewy (30), Pinson (39), Thauer u. Mitarb. (52), Webb u. Mitarb. (53)) soll ständig Interzellularflüssigkeit unterhalb

einer von Szakall (49,50) postulierten "Barriere" im Stratum corneum compactum verdunsten und der entstehende Wasserdampf durch Diffusion an die Hautoberfläche gelangen und abgegeben werden.

Neuere Untersuchungen sprechen dafür, daß beide Vorgänge in verschieden stark ausgeprägter Form nebeneinander ablaufen (Saito (44), Randall (41), Heerd u. Oppermann (20), Kaufmann u. Mitarb. (23), Webb u. Mitarb. (53)). Außerdem berichten Zöllner, Thauer u. Kaufmann (54), Davies (9) und Heerd u. Oppermann (21) von jahreszeitlichen Schwankungen der Perspiratio insensibilis, die vielleicht durch Anpassungsmechanismen der Schweißdrüsen an veränderte klimatische und jahreszeitliche Bedingungen verursacht werden. Heerd diskutiert auch eine saisonbedingte hormonelle Umstellung des Organismus, deren Einfluß allerdings erst für den NaCl-Gehalt des Schweißes nachgewiesen ist (Robinson e.a. (42), Ohara (34)).

Als weiteren Faktor, der die Wasserdampfabgabe hauptsächlich an den Händen und Füßen bestimmen kann, führt Pirlet (40) die nervale Beeinflussung der Schweißdrüsen im Sinne einer konsensuellen Reaktion oder eines Reflexes an, die von Heerd u. Ohara am Stamm jedoch nicht gefunden werden konnten (18). Pfleiderer (38) diskutiert eine Hypothese, nach der die Wasserdampfabgabe durch eine periphere automatische Steuerung über die relative Hautfeuchte geregelt werden soll. Die Komponenten der gesamten insensiblen Perspiration nach heutiger Anschauung sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Tab. 1: Die Komponenten der Perspiratio insensibilis
(aus (16)).

	Ursache des Gewichtsverlustes	Art der Ausscheidung	
Perspiratio insensibilis cutanea ca. 600 g/die *)	CO ₂ - O ₂ -Differenz	Diffusion	durch die Epidermis (vernachlässigbarer Anteil)
	H ₂ O-Abgabe	Diffusion Sekretion	durch die Epidermis der Schweißdrüsen (variabler Anteil)
Perspiratio insensibilis pulmonalis ca. 400 g/die *)	CO ₂ - O ₂ -Differenz	Diffusion	durch die Alveolen (Menge durch den resp. Quotienten bestimmt)
	H ₂ O-Abgabe	Diffusion und Sekretion	durch die Schleimhaut und deren Drüsen (Aufsättigung der Atemluft)

*) bei thermoindifferenten Umgebungsbedingungen

In der vorliegenden Arbeit wird über Versuche berichtet, den Anteil der Sekretion an der Perspiratio insensibilis cutanea zu bestimmen und die Hemmung der Schweißdrüsensekretion in Form von Änderungen des komplexen Diffusionswiderstandes der Epidermis für Wasserdampf zu messen. Unter "Perspiratio insensibilis" wird dabei die unmerkliche Wasserdampfabgabe

von der menschlichen Hautoberfläche verstanden, wie es allgemein üblich ist.

B. Methodik

1.) Beschreibung der Apparatur

Die Ergebnisse wurden unter Verwendung einer elektronischen Mikrowaage (15) gewonnen, mit der auch die Messungen von Heerd u. Oppermann (20,21) durchgeführt worden waren.

Es handelt sich bei diesem Verfahren um eine nach einer nichtventilierten Kapselmethode arbeitenden Waage, bei welcher der abgegebene Wasserdampf von einem Absorptionsmittel aufgenommen und fortlaufend gewogen wird. Als Absorptionsmittel werden LiCl , MgCl_2 , NaBr und NaCl in Form von gesättigten Salzlösungen mit Bodenkörper verwandt. Jede der Lösungen erzeugt in der Meßkapsel einen bestimmten konstanten Wasserdampfdruck (8, 28), dessen Höhe von der Temperatur der jeweiligen Salzlösung abhängig ist. Die Diffusionsstrecke in der Kapsel ist mit 18 mm Länge größer als die "ruhende Luftschicht" auf der Hautoberfläche.

Ein mit ca. 250 mg Absorptionsmittel gefülltes leichtes Aluminiumschälchen steht auf dem im Innenraum der Kapsel an feinen Federn aufgehängten Wägeteller, der zusammen mit einer festen Platte einen Kondensator darstellt. Dem Hooke'schen Gesetz entsprechend verringert sich der Abstand dieser beiden Platten mit zunehmendem Gewicht infolge der Wasserdampfaufnahme des Absorptionsmittels. Damit vergrößert sich die Kapazität des Kondensators, die der Formel

$$C = \epsilon_0 \cdot \epsilon \cdot \frac{F}{d}$$

folgt. C = Kapazität, ϵ_0 = absolute Kapazitätskonstante, ϵ = relative Kapazitätskonstante, F = effektive Fläche der Platten, d = Plattenabstand.

Abb. 1, der Arbeit von Heerd (15) entnommen, zeigt das Prinzipschaltbild der elektronischen Mikrowaage.

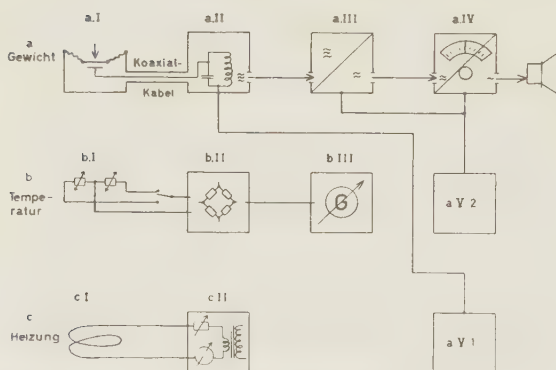


Abb. 1: Prinzipschaltbild der elektronischen Mikrowaage

a	Waage
aI	Meßkondensator
aII	Meßoszillator
aIII	Frequenzkonverter
aIV	Meßempfänger und Lautsprecher
aV1	Stromversorgung für Meßoszillator
aV2	Stromversorgung für Konverter und Empfänger

b	Temperaturmeßeinheit
bI	Temperaturfühler
bII	Meßbrücke
bIII	Ableseinstrument
c	Meßkondensatorheizung
cI	Heizwicklung
cII	Stromversorgung und Kontrolle

Die Kapazität aI bildet das frequenzbestimmende Schaltelement im Schwingkreis eines auf 27 MHz arbeitenden Hochfrequenzoszillators aII, dessen Frequenz nach doppelter Überlagerung aIII mit dem Meßempfänger aIV gemessen wird. Die Frequenzänderung stellt somit ein Maß für die übergegangene Wasserdampfmenge dar. Anhand einer mit Gewichten aufgenommenen Eichkurve (Abb. 2), die im Verlaufe längerer Meßreihen wiederholt kontrolliert wurde, wurden die Gewichtsänderungen bestimmt. Die Empfindlichkeit der Registrierung kann durch die Vorbelastung des Wägetellers eingestellt werden. Die maximal erreichbare Empfindlichkeit liegt bei $\Delta G = 10^{-5}$ g für $\Delta f = 100$ Hz. Normalerweise wurde bei etwa $5 \cdot 10^{-5}$ g/100 Hz gearbeitet.

Vor den Messungen an der menschlichen Epidermis wurden Versuche mit Modellsubstanzen durchgeführt. Sie dienten der Bestimmung der Abhängigkeit der übergegangenen Wasserdampfmenge ΔG von der Dampfdruckdifferenz in der Meßkapsel Δp_L . Es ergab sich eine lineare Beziehung zwischen der Gewichtszunahme $\Delta G/\Delta t$ und der Dampfdruckdifferenz Δp_L zwischen der Modellsubstanz mit dem Dampfdruck p_H und dem Absorptionsmittel mit dem Dampfdruck p_A , wie zu erwarten war (Abb. 3).

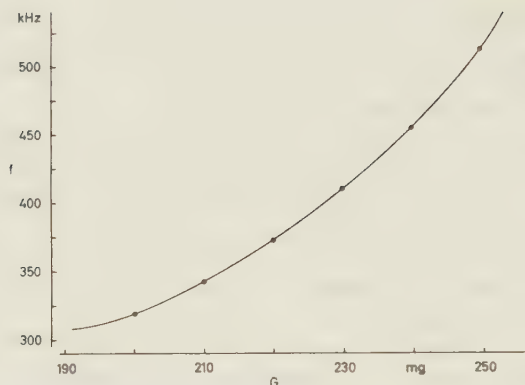


Abb. 2: Eine Gewichtseichkurve der elektronischen Mikrowaage
Abszisse: Gewicht
Ordinate: Frequenz

Als Modellsubstanzen dienten H_2O und die obengenannten gesättigten Salzlösungen. Bei einer Öffnung der Meßkapsel von 10 cm^2 , das entspricht im Versuch der Wasserdampf abgebenden Hautfläche, ergab sich ein Wasserdampfübergang von $39,06\text{ }\mu\text{g}$ je Torr Dampfdruckdifferenz Δp_L und je Minute (Abb. 3).

Die Hauttemperatur an der Meßstelle ϑ_H und die Lufttemperatur innerhalb der Meßkapsel ϑ_L wurden mit zwei Zwerg-NTC-Widerständen (bI in Abb. 1) auf $0,1^\circ\text{C}$ genau bestimmt, deren temperaturabhängiger Widerstand über eine Wheatstone'sche Brückenschaltung bII mit definierten Meßwiderständen verglichen wurde.

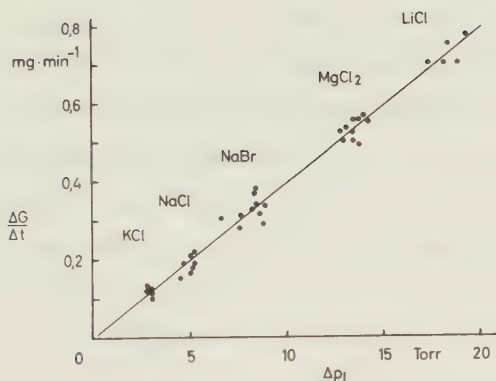


Abb. 3: Dampfdruckeichkurve der elektronischen Mikrowaage
 Abszisse: Dampfdruckdifferenz zwischen aufgelegtem
 Hautmodell und Absorptionsmittel
 Ordinate: Gewichtszunahme des Absorptionsmittels
 je Minute

Die Temperatur ϑ_A^{I} der Salzlösungen wurde aus der Lufttemperatur ϑ_L^{I} in der Meßkapsel und einem in Vorversuchen bestimmten Korrekturfaktor berechnet. Die Raumtemperatur lag während der Messungen im Bereich von $21,5 \pm 1^\circ\text{C}$, die Hauttemperatur schwankte dabei zwischen $29,5$ und $32,5^\circ\text{C}$. Die Körpertemperatur der Versuchsperson ϑ_M^{I} wurde halbstündlich mit einem Mundthermometer gemessen. Beim Vorliegen pathologischer Werte der Körpertemperatur wurden keine Messungen durchgeführt. Die Lufttemperatur im Laboratorium wurde mit einem Quecksilberthermometer, die Luftfeuchte mit einem Aspirationspsychrometer kontrolliert.

2.) Die Versuchsperson

Als Versuchsperson diente bei sämtlichen Versuchen ein 27jähriger, allgemein- und hautgesunder Student von leptosomem Habitus, heller Haut- und Haarfarbe und 60 kg Körpergewicht. Die Versuchsperson war der Jahreszeit entsprechend gekleidet und fühlte sich während der Versuche thermoindifferent. Sie durfte während der Messungen keine scharfgewürzten Speisen und heißen Getränke zu sich nehmen noch sich einer psychischen Belastung aussetzen. Die Versuche wurden erst nach 2stündigem Aufenthalt im Labor begonnen, um in dieser Zeit eine thermoregulatorische Gleichgewichtsänderung wiederauszugleichen, die durch den Weg von der Wohnung zum Laboratorium entstanden sein konnte. Vergleichende Messungen über einen Zeitraum von acht Stunden ergaben bei gleichem Absorptionsmittel keine signifikant veränderte Wasserdampfabgabe, so daß eine 2stündige Wartezeit zur Einstellung der Thermoindifferenz ausreichend erschien. Um die Abweichung aus der thermischen Indifferenzlage bei stark schwankender Wetterlage so gering wie möglich zu halten, hielt sich die Versuchsperson häufig bis zu 4 Tage und Nächte im Institut auf, ohne es zu verlassen und führte während dieser Aufenthalte Serienmessungen durch.

3.) Beispiel für einen Versuchsablauf

Nach Abgleichen der Waage wurde das Wägeschälchen mit ca. 250 mg Absorptionsmittel in die Meßkapsel eingebracht und der Arm im proximalen Drittel der Innenseite des linken Unter-

armes auf die Kapselöffnung gelegt. Durch eine geeignete Unterstützung des Armes konnten Durchblutungsstörungen vermieden werden. In Abständen von 2 oder 5 Minuten wurde die Hauttemperatur an der Meßstelle ϑ_H , die Lufttemperatur ϑ_L und die dem Gewicht G des Absorptionsmittels zugehörige Frequenz f abgelesen.

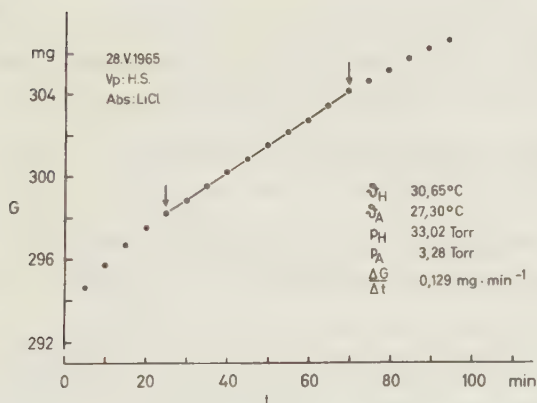


Abb. 4: Beispiel für einen Versuchsablauf

Abszisse: Versuchsdauer

Ordinate: Gewicht des Absorptionsmittels (LiCl-Lösung)

Da der Anfangsteil der Versuche durch den Temperatur- und Feuchteangleich verfälscht war (Abb. 4), wurde nur der lineare Verlauf der Gewichtskurve ausgewertet. Die Temperaturen waren in dieser Zeit weitgehend konstant. Nach längerer Versuchsdauer machte sich eine zunehmend geringere Neigung des

Kurvenverlaufs bemerkbar, die durch die weitgehende Verflüssigung des Absorptionsmittels und Aufbrauchen des Bodenkörpers bedingt war, so daß das Absorptionsmittel erneuert werden mußte.

4.) Die Errechnung des Diffusionswiderstandes der Epidermis

Aus einer Dampfdruckdifferenz und einer Wasserdampfabgabe läßt sich ein Diffusionswiderstand nach der Gleichung

$$R_H = \frac{\Delta p \cdot \Delta t \cdot F}{\Delta G} \quad \text{errechnen mit der Dimension}$$

Torr · min · cm² · µg⁻¹. Er besagt, welche Dampfdruckdifferenz notwendig ist, um in einer Minute durch eine 1 cm² große Fläche 1 µg Wasserdampf hindurchtreten zu lassen.

Es wird davon ausgegangen, daß an der Innenseite der Epidermis 100% relative Feuchte herrscht. Der der Hauttemperatur t_H zugehörige Dampfdruck entspricht somit dem Sättigungsdampfdruck p_{Hs} . (Unberücksichtigt bleibt hierbei die sehr kleine Dampfdruckdepression der Interzellularflüssigkeit und das sehr geringe Temperaturgefälle von der Innenfläche zur Oberfläche der Epidermis (20).) Die effektive Dampfdruckdifferenz Δp_H ergibt sich aus der Differenz des Sättigungsdampfdruckes p_{Hs} an der Hautinnenfläche und dem Dampfdruck an der Hautoberfläche p_H , der sich wiederum aus $p_A + \Delta p_L$ zusammensetzt. Δp_L entnimmt man mit dem gemessenen Wasserdampfübergang $\Delta G / \Delta t$ aus der Eichkurve (Abb. 3), die p_A -Werte aus der Literatur (8,28). Die Hauttemperatur t_H geht somit über den Sättigungsdampfdruck p_{Hs} in die Berechnung von R_H ein.

Der Diffusionswiderstand R_H innerhalb der Luftstrecke der Kapsel liegt um eine Zehnerpotenz niedriger als der für die Haut gemessene Wert und wird durch die Eichung mit den Modellversuchen eliminiert.

5.) Die cholinergen und adrenergen Hemmsubstanzen

In der Absicht, den wahrscheinlich nervös gesteuerten sekretorischen Anteil der Perspiratio insensibilis (nämlich die Ruhesekretion der Schweißdrüsen) zu unterdrücken und so während einiger Stunden nur die physikalisch bedingte Diffusion von Wassermolekülen durch die menschliche Epidermis zu messen, wurde der cholinerge Anteil der vegetativen Nervenversorgung der Schweißdrüsen mit Atropin und der adrenerge Anteil mit Phenoxybenzamin vorübergehend blockiert.

Als Applikationsformen für Atropin wurden Iontophorese, intravenöse und subcutane Injektionen gewählt und dabei Gesamtdosen bis zu 0,06 mg/kg Körpergewicht im Verlaufe eines 5stündigen Versuches gegeben. Die Einzeldosen wurden so verteilt, daß die gewünschte Blockade während der ganzen Versuchsdauer erhalten blieb. Als Kriterien für eine erfolgte Blockade des cholinergen Systems wurden Mydriasis, Tachykardie und das Ausbleiben von Mund- und Nasenbefeuchtung angesehen. In Kontrollversuchen erfolgte die Iontophorese mit NaCl-Lösung.

Haimovici (13) konnte den Nachweis erbringen, daß die durch adrenerge Substanzen induzierte Schweißdrüsenaktivität beim Menschen durch Phenoxybenzamin gehemmt wird. Chalmers und Keele (7) stellten dies auch für die Substanzen Dihydroergotamin und Tolazolin fest. Pharmakodynamisch greifen diese Substanzen an den " α -Rezeptoren" an. Eine weitere Möglichkeit der Verminderung des Sympathicuseinflusses besteht darin, im Organismus das Dihydroxyphenylalanin, das natürliche Ausgangsprodukt der Noradrenalin synthese, durch die sonst nicht vorkommende Substanz α -Methyl-Dopa zu ersetzen. Das dann vom Organismus gebildete α -Methyl-Noradrenalin wird ebenfalls auf einen Nervenreiz freigesetzt, besitzt jedoch nur einen Bruchteil der Wirksamkeit des Noradrenalins. Nachdem Versuche mit iontophoretischer Zufuhr von Tolazolin (Priscol), β -Pyridylcarbinol (Ronicol) und α -Methyl-Dopa (Presinol) keine befriedigenden Ergebnisse zeigten, wurde der α -Rezeptoren blockierende Effekt des Phenoxybenzamins ausgenutzt.

Die Gruppe der Phenoxybenzamine wird im Organismus nur langsam abgebaut. In Goodman and Gilman (11) wird angegeben, daß sie nach einer einmaligen therapeutischen Gabe innerhalb von 12 Std. zu 50% und in 24 Std. zu über 80% in Urin und Galle ausgeschieden werden. Einzelne Wirkungen, wie z.B. der Einfluß auf die Kreislaufregulation, sollen aber bis zu 8 Tage bestehen bleiben können. Die Möglichkeit einer Kumulation ist daher gegeben. Die Literaturangaben über orale, therapeutisch

wirksame Dosen schwanken von 10-60 mg/die bei Green (12) und bis zu 20-200 mg/die bei Goodman and Gilman (11) und Merck-Index (31). Daraus ergab sich die Notwendigkeit, die individuell wirksame Dosis festzulegen.

Das Phenoxybenzamin kam in Dosen von maximal 2,0 mg/kg Körpergewicht oral im Verlaufe von 2-3 Std. zur Anwendung. Als Anhaltspunkte für das Erreichen der Wirkungs-dosis wurden ein allgemeines Wärmegefühl, Tachykardie, eine Schwellung der Nasenschleimhäute und Hypotonie gewertet.

C. Ergebnisse

I. Normalwerte

Um den Anschluß an die Untersuchungsergebnisse von Heerd u. Oppermann (20,21) herzustellen und Unterlagen zur Beurteilung der in Teil II zu schildernden Versuche mit blockierter Schweißdrüseninnervation zu gewinnen, wurde über einen Zeitraum von 2 Jahren die Perspiratio insensibilis am linken Unterarm gemessen und nach den in "Methodik" angegebenen Kriterien ausgewertet.

1.) Der Wasserdampfdruck auf der Hautoberfläche

Die als Absorptionsmittel benutzten gesättigten Salzlösungen erzeugen in der Meßkapsel einen temperaturabhängigen Wasserdampfdruck p_A , gegen den die Wasserdampf-abgabe von der Hautoberfläche erfolgen muß. Tab. 2 gibt die Werte für p_A und die entsprechenden relativen Feuchten φ_L für 28°C Lösungstemperatur an:

Tab. 2: Wasserdampfdrücke über den Absorptionslösungen
bei 28°C

	LiCl	MgCl ₂	NaBr	NaCl	
p_A	3,4	9,2	16,2	21,3	Torr
φ_L	12	32	57	75	%

Der Wasserdampfdruck p_A entspricht dem Wasserdampfdruck in der Luft p_L .

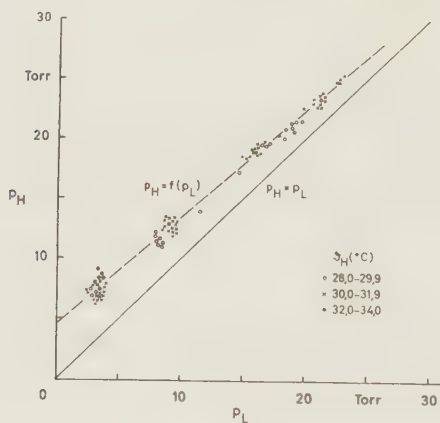


Abb. 5: Dampfdruck an der Hautoberfläche p_H als Funktion des
Absorptionsmitteldampfdrucks ($p_A = p_L$)
 ϑ_H = Hauttemperatur

Abb. 5 zeigt, welche Dampfdrücke auf der Hautoberfläche p_H sich im Gleichgewicht einstellten. Würde kein Wasserdampf

durch die Epidermis abgegeben, dann müßten die Meßpunkte auf der Winkelhalbierenden $p_H = p_L$ liegen. Wäre die Haut einer freien Wasseroberfläche vergleichbar (oder völlig naß, ein Zustand, der sich aus meßtechnischen Gründen mit der beschriebenen Methode nicht einstellen läßt), so müßten die Meßpunkte auf einer abszissenparallelen Geraden bei dem Sättigungsdampfdruck für die Hauttemperatur liegen, d.h. bei p_H zwischen 28,4 und 39,9 Torr für die vorliegenden Hauttemperaturen.

Die Tatsache, daß die gemessenen Werte relativ nahe der $p_H = p_L$ -Geraden liegen, zeigt, daß der Dampfdruckabfall größtenteils in der Epidermis stattfindet, und daß dort der größte Anteil des Diffusionswiderstandes der ganzen Diffusionsstrecke im Versuch liegen muß.

2.) Der Tagesgang des Diffusionswiderstandes der Epidermis

In mehreren Meßreihen wurde untersucht, ob sich die Wasserdampfabgabe von der Hautoberfläche oder der Diffusionswiderstand der Epidermis bei konstanten Umgebungsbedingungen während des Tages ändert. Abb. 6 zeigt den Verlauf einiger Meßreihen mit den 4 Absorptionslösungen.

Sowohl die Perspiratio insensibilis als auch der Diffusionswiderstand sind im Bereich der Meßgenauigkeit während der Dauer eines Versuches praktisch konstant. Die Schwankungen überschreiten nicht $\pm 5\%$ des mittleren Wertes. Sie gehen hauptsächlich zu Lasten der Schälchenwechsel, die wegen der begrenzten Absorptionsmittelmenge notwendig waren. Zugleich

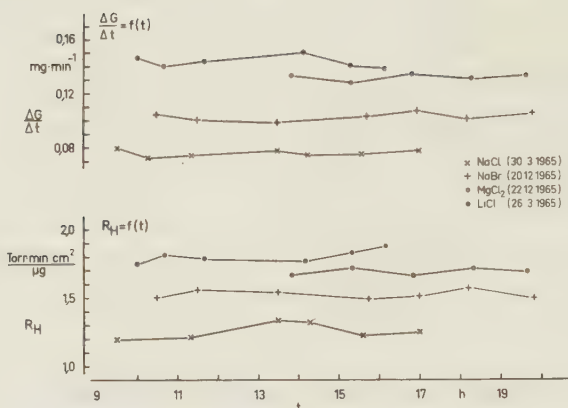


Abb. 6: Tagesgang der Wasserdampfabgabe $\Delta G/\Delta t$ und des Diffusionswiderstandes der Epidermis R_H
Abszisse: Tageszeit

zeigt die Darstellung, daß die Wasserdampfabgabe und der Diffusionswiderstand von dem Dampfdruck in der Meßkapsel abhängig sind. Je trockener die Luft in der Meßkapsel ist, d.h. je größer die Dampfdruckdifferenz zwischen Absorptionsmittel und Haut ist, desto größer ist die Wasserdampfabgabe. Zugleich steigt weniger stark der Diffusionswiderstand der Epidermis. Diese Erscheinung war in den Werten von Heerd u. Oppermann (21) noch nicht so deutlich zu erkennen. Aus späteren Versuchen an derselben Versuchsperson berichten jedoch Oppermann u. Heerd (37) über dasselbe Phänomen.

3.) Langzeitänderungen und jahreszeitabhängige Schwankungen des Diffusionswiderstandes

Für die Beurteilung von Veränderungen des Diffusionswiderstandes der Epidermis R_H über längere Perioden hinweg konnten aus den oben angeführten Gründen nur Versuche mit ein und demselben Absorptionsmittel, also etwa gleichem Dampfdruck in der Kapsel, miteinander verglichen werden. 2 Jahre lang wurden deshalb Versuche mit Natriumbromid ($p_A = 16,2-18,1$ Torr bei $28-30^\circ\text{C}$) angestellt. Die R_H -Werte für $p_A = 17$ Torr schwankten in diesem Zeitraum zwischen $1,4$ und $2,1 \text{ Torr} \cdot \text{min} \cdot \text{cm}^2 \cdot \mu\text{g}^{-1}$. Die in (21) beschriebenen jahreszeitlichen Schwankungen konnten hier nicht in dieser Periodizität und Regelmäßigkeit gefunden werden. Doch zeigte sich bei ansteigender Außentemperatur relativ häufig eine fallende Tendenz des Diffusionswiderstandes. Offenbar haben Konstitution, persönliche Lebensgewohnheiten, zufällige thermische Belastungen u.ä. einen so großen Einfluß auf die langsamen R_H -Veränderungen, daß für die beobachteten, sehr komplexen Erscheinungen noch keine ausreichende Deutung möglich ist. Ein Einfluß der Luftfeuchtigkeit im Laboratorium (diese Größe konnte während des Jahres im Gegensatz zur Temperatur nicht konstant gehalten werden) konnte jedenfalls bei einwandfreier Meßanordnung mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Die Untersuchungen über den Tagesgang des Diffusionswiderstandes, dessen Langzeitschwankungen und seine Abhängigkeit vom Wasserdampfdruck p_A werden an anderer Stelle ausführlich diskutiert werden.

II. Der Diffusionswiderstand der Epidermis nach Hemmung der Schweißsekretion

1.) Die Wirkung der Atropin-Iontophorese

Zur Hemmung der cholinergen Schweißdrüsenaktivität wurde Atropin verwandt. In der Absicht, an der Meßstelle eine möglichst hohe Atropinkonzentration zu erzielen, ohne den Gesamtorganismus zu sehr aus dem vegetativen Gleichgewicht zu bringen, wurde 5%iges wäßriges Atropinsulfat iontophoretisch appliziert. Die Anode lag auf einer 8 x 12 cm großen Hautstelle im proximalen Drittel der Innenseite des linken Unterarms. Die indifferente Kathode an der Streckseite des gleichen Unterarmes war mit physiologischer NaCl-Lösung angefeuchtet. Nach der Iontophorese mit $0,1 \text{ mA} \cdot \text{cm}^{-2}$ 10min lang zeigte sich an der Applikationsstelle eine Rötung der Haut mit deutlicher Quaddelbildung, die etwa 1 Std. bestehen blieb.

Tab. 3: Charakteristische Atropinwirkungen beim Menschen

- 0,5 mg Bradykardie und Trockenheit der Haut
- 0,5-1,0 mg Durst und Trockenheit im Mund
- 1-2 mg Pupillenerweiterung und Tachykardie
- 3-5 mg Unruhe, Muskelschwäche, Schluckbeschwerden, Kopfschmerz
- 7 mg Sehstörungen und maximale Mydriasis
- 8 mg Erregungszustände, muskuläre Inkoordination
- 10 mg Apathie, Halluzinationen, delirante Zustände und Bewußtlosigkeit
- 15-20 mg/kg Körpergewicht: sichere letale Dosis

Als Anhaltspunkte für den Eintritt des Atropineffektes wurde die Tachykardie (bis 150/min), Mydriasis und nachlassende Speichelsekretion gewertet. Die dem Gesamtorganismus zugeführte Atropindosis wurde der bei Hauschild (14) angegebenen Symptomentabelle entnommen (Tab. 3).

Unter Berücksichtigung der objektiven und subjektiven Symptome ergaben sich daraus Dosen von 2-3 mg Atropin bzw. 0,035-0,05 mg/kg Körpergewicht. Die an der Meßstelle applizierte Atropinmenge dürfte größer gewesen sein; eine genaue Berechnung der lokalen Atropinkonzentration war auch unter Verwendung der von Ipser (22) angegebenen Methoden nicht möglich, da weder die Teilchengröße von Atropin bekannt war, noch feststand, ob weitere Ionen der Körperflüssigkeit ebenfalls in dem elektrischen Feld wanderten und so eine Verfälschung der zugeführten Dosis zustande kam. Um die Applikations- bzw. Meßstelle möglichst rasch zu trocknen, wurde diese 10 min lang bei zimmerwarmer Luft geföhnt und anschließend auf die Meßkapsel mit bereits vorbereitetem Absorptionsmittel gelegt. In der Abb. 7 ist der Verlauf eines derartigen Versuches dargestellt.

Die ersten Messungen vor der Iontophorese zeigten bei fast gleicher Hauttemperatur annähernd den gleichen Ausgangs- R_H -Wert. Die erste Messung 60 min nach der Iontophorese ergab einen gegenüber dem Ausgangswert um 50% verminderten Diffusionswiderstand. Gleichzeitig stieg die Hauttemperatur um 2°C an. 90 min nach der Atropin-Iontophorese erreichte der R_H wieder seinen Ausgangswert, um nach weiteren 75 min auf seinen

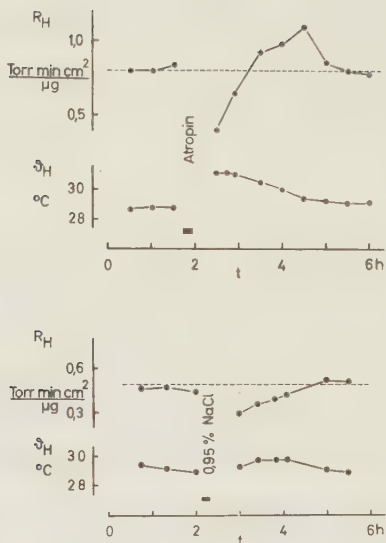


Abb. 7: Atropin-Iontophorese (oben)

Kontrollversuch (unten) mit NaCl-Iontophorese

Abszisse: Versuchsdauer

Ordinate: Diffusionswiderstand und Hauttemperatur

maximalen Wert von 40% über normal zu steigen. Zu diesem Zeitpunkt war die Hauttemperatur fast auf ihren Ausgangswert zurückgekehrt, Rötung und Quaddelbildung hatten nachgelassen. 3 Std. nach der Iontophorese ließ sich eine cholinerge Hemmung der Schweißdrüsenaktivität nicht mehr nachweisen, obgleich die Mydriasis der Pupillen noch deutlich vorhanden war und bis zu 2 Tage bestehen blieb.

In Abb. 7 ist zugleich ein Kontrollversuch mit 0,95% NaCl-Lösung an beiden Elektroden und gleicher Stromdichte dargestellt, um den Einfluß von Atropin und die daraus möglicherweise resultierende Freisetzung von körpereigenen Stoffen , gegenüber der Wirkung der elektrischen Reizung abzugrenzen. Während bei leicht fallenden Hauttemperaturen vor der elektrischen Reizung die Hautwiderstände ähnlich waren, erreichte der stark abgefallene Diffusionswiderstand R_H nach der NaCl-Iontophorese erst nach 2 Std. seinen Ausgangswert. Die um 1°C angestiegene Hauttemperatur hatte sich bis zu diesem Zeitpunkt ebenfalls normalisiert. Eine Rötung oder Quaddelbildung trat nicht auf.

Bei vermutlich hoher aber nicht genau bestimmbarer lokaler Atropinkonzentration an der Meßstelle hat die Iontophorese den Nachteil, daß die Hautstelle während der 10minütigen Applikation stark durchfeuchtet wird. Die bei den Atropin-Iontophoresen aufgetretene Rötung und Quaddelbildung zeigte sich bei der elektrischen Reizung nicht, so daß anzunehmen ist, daß dieser Effekt durch von Atropin in der Haut freigesetztes Histamin oder andere biogene Amine ausgelöst wurde. Die Histaminwirkung ließe auch die bei der Atropin-Iontophorese deutliche Steigerung der Hauttemperatur um $2,2^{\circ}\text{C}$ erklären, die bei elektrischer Reizung maximal nur $0,8^{\circ}\text{C}$ betrug. In weiteren Versuchen wurde das Atropin nicht mehr an der üblichen Meßstelle selbst, sondern an einer 10 cm weiter distal gelegenen Hautstelle iontophoretisch eingebracht. Die

Abb. 8 zeigt einen solchen Versuch, bei dem die Flüssigkeitsabgabe und die Hauttemperatur abwechselnd über der Iontophoresestelle (x) und über der üblichen Meßstelle (•) gemessen wurden.

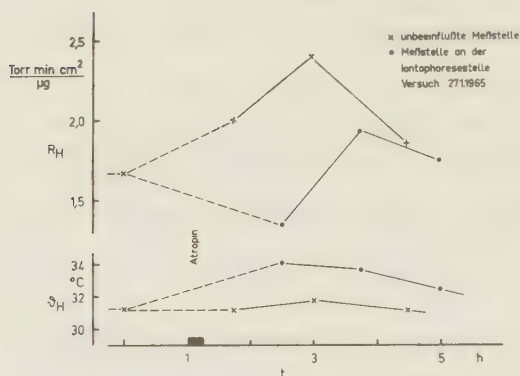


Abb. 8: Parallelmessung an einer Iontophoresestelle und der üblichen Meßstelle

Abszisse: Versuchsdauer

Ordinate: Diffusionswiderstand und Hauttemperatur

Absorptionsmittel: NaBr

Die objektiven und subjektiven Symptome der Atropinwirkung ergaben bei Zugrundelegung der Zusammenstellung von Hauschild (14) eine einmalige Atropindosis von ca. 3 mg entsprechend 0,05 mg/kg Körpergewicht. Der Wert vor der Iontophorese wurde als Ausgangswert für den Hemmungsversuch angesehen. Größenordnungsmäßig entsprach der R_H -Wert vor der Iontophorese mit

1,67 Torr.min.cm².μg⁻¹ den zu dieser Jahreszeit gemessenen Werten für R_H. Nach 10minütiger Atropinapplikation wurde die erste Messung nach 35 min an einer 10 cm² großen Hautstelle des Unterarms außerhalb des Applikationsfeldes durchgeführt und ergab mit R_H = 2,0 Torr.min.cm².μg⁻¹ eine deutliche Steigerung des Diffusionswiderstandes gegenüber dem Ausgangswert. Nach weiteren 45 min erbrachte eine Messung über der Iontophoresestelle einen Wert von nur 1,35 Torr.min.cm².μg⁻¹. Zu einem früheren Zeitpunkt mußte mit einem noch niedrigeren R_H gerechnet werden. Eine erneute Messung außerhalb der Iontophoresestelle erzielte den in diesem Versuch höchsten R_H-Wert von 2,4 Torr.min.cm².μg⁻¹ und somit eine Verminderung der Flüssigkeitsabgabe von 45%. An der Iontophoresestelle lag der Diffusionswiderstand erstmals nach 2 1/2 Std. über dem Ausgangswert. Von da an zeigten beide Kurven aufgrund des nachlassenden Atropineffektes eine abfallende Tendenz. Der Verlauf der Hauttemperaturkurve an der Iontophoresestelle zeigt das bereits bei Abb. 7 geschilderte Verhalten.

2.) Versuche mit Atropinblockade der cholinergen, vegetativen Nervenversorgung der Schweißdrüsen

Um eine gute Beurteilung der durch Atropin verminderten Flüssigkeitsabgabe zu gewährleisten, muß gefordert werden, daß die dem Organismus zugeführten Atropindosen genau bekannt sind, und daß eine Veränderung der Meßstelle im Sinne einer Durchfeuchtung oder eines Histamineffektes nicht vorliegt.

Da die Methode, Iontophorese und Messung an verschiedenen Hautfeldern vorzunehmen, nur der zweiten Forderung entspricht, die Dosisbeurteilung aber weiterhin unsicher blieb, wurde bei allen weiteren Versuchen das Atropin intravenös und subkutan injiziert. Hierbei wurde zur Erreichung eines schnellen Wirkungseintritts jeweils etwa die Hälfte der Gesamtdosis zu Versuchsbeginn langsam intravenös gegeben und der Rest während der ca. 6stündigen Versuchsdauer 2-3 Std. nach der Erstinjektion subkutan oder intravenös gespritzt. Die dabei auftretenden Symptome unterschieden sich nicht von denen nach Iontophorese, lediglich trat die etwa 30 min dauernde Tachykardie (bis 150/min) nach i.v. Injektion schon nach 1-2 min auf, während sie bei Iontophorese erst nach etwa 10 min begann.

In Versuch A der Abb. 9 wurde nach Messung der Ausgangswerte 1,5 mg Atropin s.c. bei A₁ gespritzt. Die Wirkung stellte sich erwartungsgemäß relativ langsam ein und bewirkte erst nach 90 min einen Anstieg des Diffusionswiderstandes um etwa 10%. Eine zusätzliche Gabe von 1 mg Atropin s.c. bei A₂ nach 2 1/2 Std. verursachte einen weiteren Anstieg des Diffusionswiderstandes, so daß ein Gesamtanstieg um 58% von 1,05 auf 1,66 Torr.min.cm².μg⁻¹ resultierte. Dieser Wert blieb annähernd 1 Std. lang konstant und sank dann im Verlauf von 3 1/2 Std. wieder auf seinen Ausgangswert.

In Versuch B wurde nach i.v. Injektion von 1,5 mg Atropin (B₁) ein schnellerer und stärkerer Anstieg um 22% beobachtet mit einem 2 Std. dauernden Plateau. Dann wurden weitere 2 mg

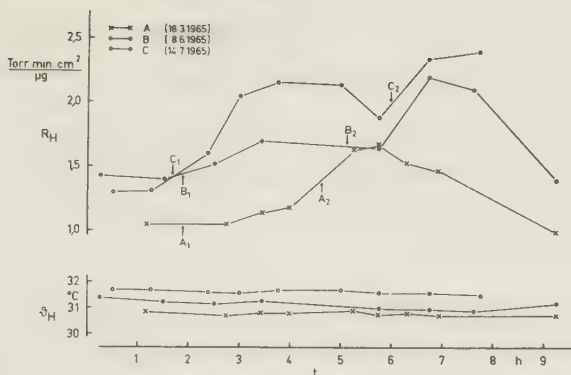


Abb. 9: Verhalten des Diffusionswiderstandes und der Hauttemperatur nach i.v. und s.c. Atropininjektion
 Abszisse: Versuchsdauer
 Ordinate: Diffusionswiderstand und Hauttemperatur
 Absorptionsmittel: NaBr

Atropin s.c. (B_2) appliziert. Im Verlauf von 90 min stieg der Diffusionswiderstand der Epidermis auf 157% des Ausgangswertes und fiel dann während 3 Std. wieder auf seinen Ausgangswert ab.

In C, Abb. 9, wurde der Versuch unternommen, durch eine Anfangsdosis von 2,0 mg Atropin i.v. (C_1) entsprechend 0,033 mg/kg Körpergewicht eine schnellere und stärkere Hemmung der cholinergen Innervation der Ruhesekretion der Schweißdrüsen zu erzielen. Nach 1 1/2 Std. war bereits eine

Hemmung von 65% vorhanden, die dieses Niveau weitere 1 1/2 Std. beibehielt. Als sich eine abfallende Tendenz bemerkbar machte, wurde 1,0 mg Atropin i.v. (C_2) nachgespritzt, was mit einem erneuten Anstieg des R_H beantwortet wurde.

Die Kurven der Hauttemperaturen in allen oben aufgeführten Versuchen zeigen nur eine geringe Schwankung um einen Mittelwert.

3.) Versuche mit Phenoxybenzaminblockade des adrenergen Anteils der vegetativen Nervenversorgung der Schweißdrüsen

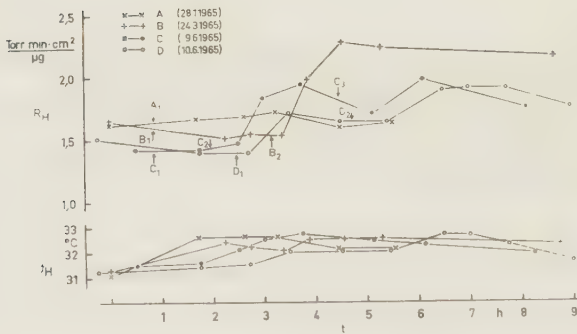


Abb. 10: Verhalten des Diffusionswiderstandes und der Hauttemperatur nach oraler Gabe von Phenoxybenzamin
Abszisse: Versuchsdauer
Ordinate: Diffusionswiderstand und Hauttemperatur
Absorptionsmittel: NaBr

Bei den in Abb. 10 dargestellten Versuchen trat eine Verminderung der Flüssigkeitsabgabe erst nach Phenoxybenzamin-Dosen ab 1,5 mg/kg Körpergewicht auf. Eine höhere Anfangsdosis machte sich in einem schnelleren Wirkungseintritt bemerkbar.

In Versuch A zeigte sich nach einer Gabe von ca. 1 mg/kg Phenoxybenzamin (A_1) nur eine Reaktion der Hauttemperatur ϑ_H . Die aufgrund einer Vasodilatation auftretende Steigerung von 31,1 auf 32,6°C war bei dieser Dosis schon maximal. Der Anstieg des Diffusionswiderstandes R_H von nur 6% ging nicht über die innerhalb eines Tages auftretenden geringen Schwankungen hinaus, wie sie bei Abb. 6 besprochen wurden.

Die nach 30-50 mg Medikament bereits auftretenden Symptome, wie allgemeines Wärmegefühl und Anschwellen der Nasenschleimhäute, sind demnach merklich, bevor eine Hemmung der adrenergen Aktivität der Myoepithelien und der Schweißdrüsen erscheint. In Versuch B wurden nach einer Anfangsdosis von 50 mg (B_1) nach 2 1/2 Std. weitere 40 mg Phenoxybenzamin (B_2) gegeben. Bei der langsamen Abklingquote des Mittels mußte zu diesem Zeitpunkt mit einer Gesamtdosis von 1,5 mg/kg Körpergewicht gerechnet werden. Diese Dosis erzielte einen Anstieg des Diffusionswiderstandes R_H von 38%, der während 4 Std. erhalten blieb. Zusätzlich zu den schon genannten Symptomen traten bei solch höheren Dosen Kopfschmerzen und eine Hypotonie von 90/70 mm Hg auf, die bis zu zwei Tage andauerten.

Die Versuche C und D wurden an zwei aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt. Eine orale Anfangsdosis von 100 mg Phenoxybenzamin bei C_1 und C_2 erbrachte einen Anstieg des R_H um 33%. Ein späterer Meßwert zeigte trotz Gabe von weiteren 20 mg (C_3) zwar einen erniedrigten Wert für R_H , doch war er bereits eine Stunde später wieder auf seinen vorherigen, maximalen Wert angestiegen. Da während dieser Zeit ein Absorptionsmittelwechsel vorgenommen werden mußte, kann es sich um einen Artefact handeln. Eine erste Messung am Morgen des darauffolgenden Tages ergab, daß der R_H noch nicht auf seinen Ausgangswert abgesunken war. Auch machten sich bei der Versuchsperson immer noch Benommenheit, leichter Kopfschmerz und eine Kreislauf-Dysregulation bemerkbar. Nach 20 Tropfen Novadral und 3 Tassen Tee verloren sich diese Symptome weitgehend und der R_H lag größenordnungsmäßig bei seinem Normalwert. Nach den Ausführungen in Goodman and Gilman (11) darf angenommen werden, daß zu diesem Zeitpunkt noch 50% der Anfangsdosis entsprechend 60 mg = 1 mg/kg Phenoxybenzamin im Organismus vorhanden waren. Wie bereits erwähnt wurde, ist dies für eine Hemmung der adrenergen Aktivität am Schweißorgan die minimale Dosis. Nach 2 x 60 mg Phenoxybenzamin bei D_1 und D_2 war der Versuchsverlauf ganz ähnlich wie in Versuch A, B und C.

4.) Versuche mit kombinierter Atropin- und Phenoxybenzamin-medikation

Nachdem in den vorausgegangenen Versuchen der Nachweis für eine Verminderung der Wasserdampfabgabe durch die Haut bei getrennten Gaben von Atropin und Phenoxybenzamin erbracht werden konnte, soll im folgenden Abschnitt die Auswirkung der kombinierten Anwendung von cholinergen und adrenergen Hemm-substanzen dargestellt werden.

Den Verlauf der Versuche zeigt Abb. 11. Absorptionsmittel waren $MgCl_2$ und $NaBr$.

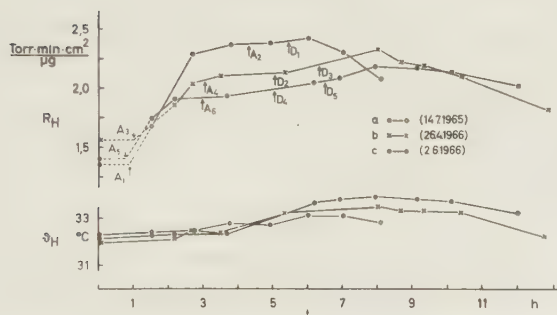


Abb. 11: Kombinierte Atropin-Phenoxybenzamin-Versuche
 Abszisse: Versuchsdauer
 Ordinate: Diffusionswiderstand und Hauttemperatur
 A: Atropingaben; D: Phenoxybenzamingaben

In Versuch a wurden 2,5 mg Atropin i.v. bei A_1 gegeben (= 0,04 mg/kg Körpergewicht). Mit ausgeprägten, bereits erwähnten Symptomen kam ein Anstieg des Diffusionswiderstandes um 75% des Ausgangswertes zustande. Eine zusätzliche Gabe von 1 mg Atropin i.v. bei A_2 erzielte keinen weiteren Anstieg des R_H . 60 mg Phenoxybenzamin bei D_1 zeigten keine Wirkung. Die Hemmung der Schweißdrüsenaktivität blieb in diesem Versuch während 3 1/2 Std. bestehen.

In Versuch b wurde als Absorptionsmittel $MgCl_2$ verwandt. Innerhalb von 2 Stunden wurden 2 mg Atropin i.v. bei A_3 und 1 mg Atropin s.c. bei A_4 gespritzt. Daraus resultierte ein Anstieg des R_H von 37%, der sich dann während 2 Stunden nicht änderte. Eine anschließende Dosis von 70 und 50 mg Phenoxybenzamin (= 2 mg/kg Körpergewicht) bei D_2 und D_3 brachte einen weiteren kleinen Anstieg des R_H um 10% des Wertes bei A_4 bzw. 15% des Ausgangswertes.

Ein dritter Versuch c mit NaBr als Absorptionsmittel und mit Gaben von zusammen 3 mg Atropin und 120 mg Phenoxybenzamin zeigte einen prinzipiell gleichen Verlauf mit 39% + 15% R_H -Anstieg.

Die Hauttemperatur während der dargestellten Versuche zeigte ein ziemlich uniformes Verhalten. Nach der Atropinapplikation stieg sie um $0,3^{\circ}C$ an, ein Betrag, der noch in die normale Schwankungsbreite der Hauttemperatur fiel. Erst nach der Phenoxybenzamingabe kam es zum Anstieg um $0,7$ bzw. $1^{\circ}C$, wobei

sich eine Abhängigkeit von der zugeführten Dosis zeigte. Die bei diesen Versuchen auftretenden Nebenwirkungen waren eine Summation der bereits von den Atropin- und den Phenoxybenzaminversuchen her bekannten Symptome (Tachykardie bis 150/min, Mydriasis, Schwellung der Nasenschleimhäute, starke Trockenheit in Mund und Nase, Kopfschmerz, allgemeine Müdigkeit und Hypotonie um 90/70 mm Hg).

Nach einem kombinierten Versuch blieben bei der Versuchsperson die Abgeschlagenheit und Inappetenz während 8 Tagen bestehen, die Skleren waren leicht ikterisch. Die daraufhin in der Medizinischen Poliklinik durchgeführte Untersuchung ergab eine Steigerung der SGOT auf 14 und der SGPT auf 16 Einheiten, die sich dann im Verlauf von 10 Wochen wieder auf Werte um 10 normalisierten. Es bleibt offen, ob der Transaminasenanstieg als direkte Versuchsfolge durch Überdosierung entstanden ist oder durch eine latente Erkrankung verursacht war.

Tab. 4: Zusammenstellung der Ergebnisse verschiedener Autoren

Autor	Jahr	Wasser- dampf- abgabe $\frac{\text{mg}}{\text{cm}^2 \cdot \text{h}}$	Luft- temp. $^{\circ}\text{C}$	Haut- temp. $^{\circ}\text{C}$	Rel. Luft- feuchte %	Dampf- druck über dem Absorp- tions- mittel Torr	Bemerkungen
Blank (3)	1952	0,1-0,2	22				Bauchhaut
Blank (3)	1952	0,4-0,8	35				Bauchhaut
Blank (3)	1952	18,0					nach Beseitigung d. Epidermis
Monash, Blank (32)	1958	5,0					
Rosenberg,							
Blank, Resnik (43)	1962	0,2					
Kligman (26)	1964	0,25	22		50		Bauchhaut
Kligman (26)	1964	0,1	22		95		Bauchhaut
Kligman (26)	1964	0,13	22		75		Bauchhaut
Kligman (26)	1964	0,22	22		65		Bauchhaut
Kligman (26)	1964	0,28	22		55		Bauchhaut
Kligman (26)	1964	0,31	22		45		Bauchhaut
Kligman (26)	1964	0,37	22		35		Bauchhaut
Kligman (26)	1964	0,5		37	0		Bauchhaut
Kligman (26)	1964	0,8		37	0		Rückenhaut
Kligman (26)	1964	2,0		37	0		Scrotum
Benedict, Benedict (2)	1927	0,61	20	30		5,0	ganzer Körper
Thauer, Zöllner (51)	1953	2,2	31,5			10	Gesamtorganismus (extrapoliert)
Kerslake (24)	1955	1,0		31,6	32	10	Gesamtorganismus ohne
Kerslake (24)	1955	1,32		35,2	32	10	emot. schwitzende Partien
Kuno (27)	1956	1,6	"Raum- temp."				"Standardwert", ganzer Körper
Webb, Garlington,							
Schwarz (53)	1957	0,6		32		10	Gesamtorganismus

Autor	Jahr	Wasser- dampf- abgabe $\frac{mg}{2 \text{ cm}^2 \cdot h}$	Luft- temp. $^{\circ}C$	Haut- temp. $^{\circ}C$	Rel. Luft- feuchte %	Dampf- druck über dem Absorp- tions- mittel Torr	Bemerkungen
Heerd, Ohara (19)	1962	0,71	22	32		10	linker Unterarm
Heerd, Oppermann (21)	1966	0,6	21	31		3,7	linker Unterarm,
Heerd, Oppermann (21)	1966	0,48	21	31		10,4	mittlere Winterwerte
Heerd, Oppermann (21)	1966	0,39	21	31		18	
Heerd, Oppermann (21)	1966	0,18	21	31		24	
Heerd, Oppermann (21)	1966	0,86	21	31		3,7	linker Unterarm,
Heerd, Oppermann (21)	1966	0,71	21	31		10,4	mittlere Sommerwerte
Heerd, Oppermann (21)	1966	0,61	21	31		17,6	
Heerd, Oppermann (21)	1966	0,39	21	31		24	
Sommer		0,89	22	31,5		3,52	linker Unterarm,
Sommer		0,72	22	31,5		9,65	mittlere Winterwerte
Sommer		0,54	22	31,5		17,1	
Sommer		0,36	22	31,5		22,5	
Sommer		0,99	22	31,5		3,4	linker Unterarm,
Sommer		0,87	22	31,5		9,14	mittlere Sommerwerte
Sommer		0,67	22	31,5		16,3	
Sommer		0,45	22	31,5		21,1	
Sommer		0,79	22	31,5		3,65	linker Unterarm,
Sommer		0,66	22	31,5		9,9	Atropinwerte
Sommer		0,45	22	31,5		17,15	
Sommer		0,32	22	31,5		23,1	
Sommer		0,8	22	31,5		3,6	tiefste Winterwerte
Sommer		0,67	22	31,5		9,85	
Sommer		0,47	22	31,5		16,8	
Sommer		0,32	22	31,5		22,5	

D. Diskussion

1.) Über die "Normalwerte" der Perspiratio insensibilis

In Tabelle 4 sind von verschiedenen Autoren gefundene Werte für die Perspiratio insensibilis zusammengestellt. Abbildung 12 zeigt eine graphische Darstellung dieser Werte, sofern ausreichende Angaben über Versuchsbedingungen und Daten vorhanden waren.

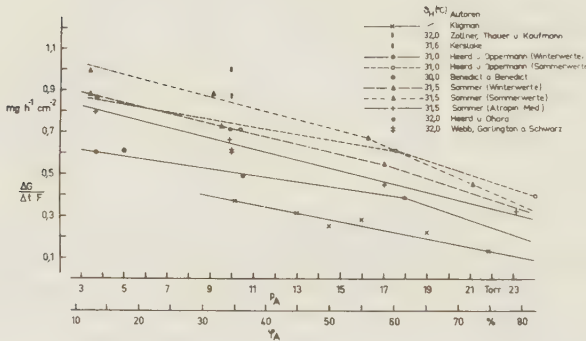


Abb. 12: Graphische Darstellung der Ergebnisse verschiedener Autoren

Abszisse: Wasserdampfdruck p_A und relative Feuchte φ_A über dem Absorptionsmittel bei $28,4^\circ\text{C}$ Absorptionsmitteltemperatur

Ordinate: Wasserdampfabgabe

Die Flüssigkeitsabgabe zeigt bei allen Untersuchern in weiten Feuchtebereichen eine umgekehrt proportionale Abhängigkeit vom Dampfdruck im Meßraum. Kligman (26) fand an der Bauchhaut

bei einer Raumtemperatur von 22°C , aber unbekannter Hauttemperatur, über den gesamten Feuchtebereich die niedrigsten Werte. Lediglich Heerd und Oppermann (21) erreichten mit ihren "Winterwerten", die an der Innenseite des Unterarmes gemessen wurden, annähernd die Werte von Kligman. Beim Vergleich der Werte aus (20,21) mit den eigenen, die mit derselben Versuchsanordnung gewonnen wurden, fallen deutliche individuelle Unterschiede auf, die auch bei Messungen an anderen Versuchspersonen immer wieder gefunden werden. Die Regressionsgeraden liegen nicht nur in verschiedener Höhe, sondern zeigen auch verschiedene Neigung, teilweise mit einem Knick mit steilerem Abfall der Kurve bei relativen Feuchten über ca. 60%. Diese Erscheinung wurde bei Heerd u. Oppermann (20) ausführlich diskutiert. Daß die eigene, durch + -Symbole gekennzeichnete "Atropinkurve" diesen Knick nicht zeigt, unterstützt die Hypothese, daß der Knick durch eine vermehrte Durchfeuchtung der tiefen Epidermisschichten verursacht wird, vielleicht der Barriere, die im Stratum corneum compactum zu suchen wäre. (Szakall (49,50)).

Alle eingetragenen Werte sind deshalb als individuelle "Normalwerte" eines ganzen Menschen bzw. einzelner kleiner Hautstellen (Ohara u. Ona (35)) anzusehen. Wie noch unveröffentlichte Werte weiterer, langjähriger Versuche an der Versuchsperson der Arbeiten Heerd u. Oppermann (17,36) zeigen, sind auch diese "Normalwerte" nicht konstant. Unter anderen Lebensbedingungen verschwanden dort die deutlichen Sommer-

Winterunterschiede und wurden durch unregelmäßige, langsame Schwankungen des Diffusionswiderstandes der Epidermis für Wasserdampf ersetzt, deren Rhythmus vorläufig noch völlig undurchsichtig ist. Ein durch Atropin unterdrückbarer sekretorischer Anteil ist zur Zeit nicht nachweisbar (36).

Würde man in Abb. 12 zusätzlich die Verdunstung von einer freien Wasseroberfläche von Hauttemperatur ($\sim 30^{\circ}\text{C}$, Oberflächendampfdruck 31,8 Torr) eintragen, so lägen die Punkte im Feuchten bei z.B. 20°C Lufttemperatur und einer relativen Luftfeuchte von 80%, also einem Wasserdampfdruck in der Luft von 14 Torr, gemäß Abb. 3 bei $3,84 \text{ mg}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$ und in trockener Luft von 20°C und 20% r.F. ($\sim 3,5$ Torr) bei $6,3 \text{ mg}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$. Der Diffusionswiderstand der Epidermis verringert also die Perspiratio insensibilis gegenüber der feuchten Haut z.B. eines Frosches oder auch einer Warmblüterschleimhaut etwa um eine Größenordnung.

2.) Zur Atropin-Iontophorese

Wird Atropin iontophoretisch in die Haut eingebracht, so wird durch thermische Belastung ausgelöste Schweißsekretion völlig gehemmt, wie zahllose Untersuchungen immer wieder gezeigt haben.

Die Perspiratio insensibilis dagegen verläuft nach der Iontophorese zweiphasig. Zuerst entsteht eine Zunahme der Wasserdampfabgabe, entsprechend einer Abnahme des Diffusions-

widerstandes der Epidermis, die wenigstens teilweise von der vorausgegangenen Durchfeuchtung herrührt (Abb. 7 u. 8).

Diese Durchfeuchtung läßt sich offenbar auch durch forcierte Trocknung der Hautoberfläche nur langsam rückgängig machen.

Die anschließende Phase der eigentlichen Atropinwirkung mit Verringerung der Wasserdampfabgabe und Erhöhung des Diffusionswiderstandes über den Normalwert zeigt gegenüber Versuchen mit intravenöser Atropingabe ein wesentlich kleineres Maximum. Wie in Abb. 14 gezeigt wird, liegt der reine Diffusionswiderstand ohne sekretorische Komponente bei der Versuchsperson über $2 \text{ Torr} \cdot \text{min} \cdot \text{cm}^2 \cdot \mu\text{g}^{-1}$. Dieser Wert wird bei weitem nicht erreicht. Die Nebeneffekte an der Iontophoresestelle, Rötung, Quaddelbildung und Temperaturerhöhung, die nicht eigentlich zum Wirkungsbild des Atropins gehören, sondern an eine Freisetzung von Histamin oder histaminähnlichen Substanzen denken lassen, schädigen offenbar die "Barriere"-Wirkung der Epidermis.

Diese Befunde lassen erkennen, daß die Iontophorese zur Applikation von Substanzen bei der Untersuchung der Perspiratio insensibilis nicht geeignet ist.

Die sehr interessanten Unterschiede zwischen den "Nebenwirkungen" bei Atropin-Iontophorese und denen bei den NaCl-Kontrollversuchen zu diskutieren, würden den Rahmen der Arbeit sprengen.

3.) Der Diffusionswiderstand der Epidermis unter dem Einfluß cholinerg und adrenerg blockierender Medikation

Nach bisherigen Untersuchungen laufen in der Epidermis mindestens 2 Vorgänge nebeneinander ab (19, 20, 21), die Wasserdampf freisetzen: 1.) die Diffusion von Wasserdampfmolekülen aus der Interzellularflüssigkeit durch die "Barriere" und das Stratum corneum und 2.) die Ruhesekretion der Schweißdrüsen, deren Flüssigkeitsmengen im Stratum corneum versickern, verdunsten und ebenfalls durch Diffusion die Oberfläche erreichen. Da das Stratum corneum von beiden Anteilen auf gleiche Art und Weise, nämlich durch Diffusion überwunden wird, gehorcht die Wasserdampfabgabe von der Hautoberfläche weitgehend den Diffusionsgesetzen, solange der Diffusionswiderstand konstant bleibt (Heerd u. Ohara (19)). Der resultierende Gesamtdiffusionswiderstand besteht also aus mindestens zwei parallel liegenden Einzelwiderständen. Wird einer ausgeschaltet, so muß der resultierende Widerstand größer werden. Ein selektives Ausschalten der Diffusion ist nach unserem heutigen Wissen nicht möglich. Die Ruhesekretion der Schweißdrüsen kann direkt thermisch (Randall (41)), humoral, vegetativ über cholinerge oder über adrenerge Fasern ausgelöst sein. Der thermische Stimulus kommt bei den komfortablen Umgebungstemperaturen, in denen die vorliegenden Versuche durchgeführt wurden, nicht in Frage. Die humorale Auslösung entfällt weitgehend beim Menschen.

Es bleibt die vegetative Komponente. Leider gibt es keine spezifisch reversibel auf die Schweißdrüsen und ihre nervöse Versorgung wirkenden Pharmaka. Alle haben Nebenwirkungen dadurch, daß sie in umfangreiche Regelsysteme des Körpers eingreifen. Durch möglichst knappe, aber ausreichende Dosierung muß man versuchen, die unerwünschten Wirkungen hintan zu halten.

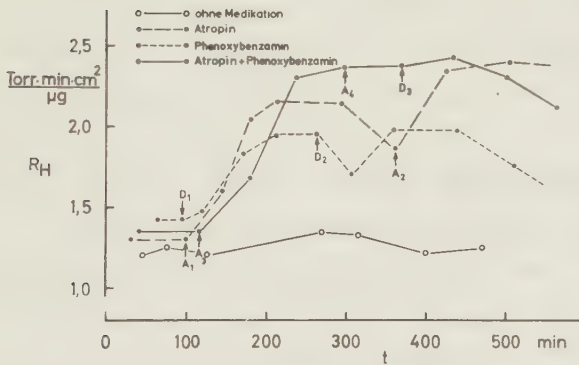


Abb. 13: Vergleich der Diffusionswiderstände bei
verschiedener Medikation
Absorptionsmittel: NaBr

So wurden z.B. die Phenoxybenzamin Dosen auf maximal $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ beschränkt. Dabei zeigte es sich (Abb. 13), daß nach der adrenergen Blockade mit 70 mg Phenoxybenzamin (D_1), die

durch weitere mäßige Erhöhung der Dosis (50 mg) (D_2) nicht verstärkt werden konnte, eine deutliche Differenz bis zu der Kurve nach 2 + 1 mg Atropin (A_1 , A_2) besteht. Andererseits aber werden die R_H -Werte nach 2,5 + 1 mg Atropin (A_3 , A_4), die den maximalen R_H -Wert von etwa 2,4 Torr·min·cm²· μg^{-1} erreichen, durch eine zusätzliche Gabe von 60 mg Phenoxybenzamin (D_3) nicht mehr erhöht.

Wenn Lloyd (29), allerdings an der Katzenpfote, durch Phenoxybenzamin eine völlige Blockierung der Schweißsekretion erreicht, muß das auf die außerordentlich große Dosis von 20 mg·kg⁻¹ zurückgeführt werden, die, wie er selbst schreibt, auch weitere cholinerg versorgte Substrate tangiert.

Es muß also gefolgert werden, daß

- 1.) die Perspiratio insensibilis des Menschen auch in thermoindifferenten Umgebung eine sekretorische Komponente enthält,
- 2.) diese sekretorische Komponente teilweise durch adrenergen nervösen Einfluß kontrolliert wird,
- 3.) sie aber durch cholinerg-nervöse Blockade völlig ausgeschaltet werden kann.
- 4.) Ob wirklich cholinerge und adrenerge Fasern Kontakt mit der Schweißdrüse haben, ob die adrenergen Fasern nur die Myoepithelien der Schweißdrüsenausführungsgänge versorgen oder ob im Verlauf der Fasern vom zentralen, steuernden Substrat bis zur Schweißdrüse und ihren Myoepithelien cholinerge und adrenerge Anteile hintereinander geschaltet sind, kann mit diesen Versuchen nicht entschieden werden.

4.) Die Größe und die Veränderlichkeit des sekretorischen
Anteils der Perspiratio insensibilis

Bestimmt man bei derselben Versuchsperson unter denselben Umgebungsbedingungen die Perspiratio insensibilis immer wieder, so fallen Schwankungen auf, die als **Anpassungsvorgänge** an jahreszeitliche Klimaveränderungen angesehen wurden (21). In den geschilderten Untersuchungen waren diese unterschiedlichen Werte zwar ebenfalls vorhanden, jedoch nicht so regelmäßig. Diese Tatsache und die auf Seite 37ferläuterten Fakten verbieten es, ganz generell einfach von "Sommer"- und "Winterwerten" zu sprechen. Nur wenn die Meßwerte mit einer entsprechenden Akklimatisation der Versuchsperson gekoppelt sind, dürfen diese Ausdrücke benutzt werden. Dabei muß die Akklimatisation keineswegs mit unseren Klimawerten im Freien gekoppelt sein, indem z.B. ein Hochofenarbeiter auch im Winter ausgeprägteste Sommerwerte zeigen kann und im Gegenteil ein Arbeiter in einem Gefrierhaus einer Großschlachtereier, der vielleicht nur am Abend mäßig warmen Temperaturen ausgesetzt ist, das ganze Jahr über "Winterwerte" hat. (Es ist allerdings sehr fraglich, ob nur die Temperatur einen Einfluß auf die Perspiratio insensibilis und ihre Veränderungen hat. Es gibt z.B. auch Anhaltspunkte für endogen-rhythmische Einflüsse (17, 21).)

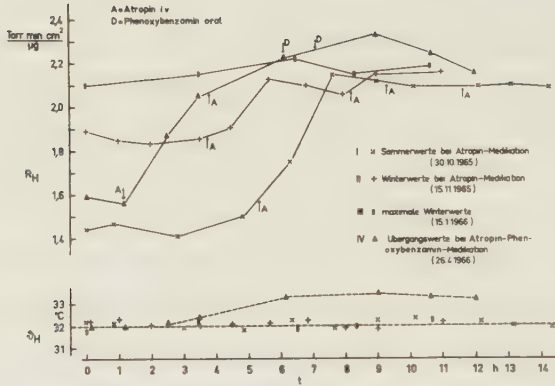


Abb. 14: Versuchsverläufe mit Hemmung einer unterschiedlich großen sekretorischen Komponente
 Abszisse: Dampfdruck
 Ordinate: Diffusionswiderstand und Hauttemperatur
 Absorptionsmittel: NaBr

In Abb. 14 sind 4 Versuche mit verschiedener Ausgangslage der Perspiratio insensibilis zusammengestellt. Jeweils bei den Pfeilen wurde Atropin (A) bzw. Phenoxylbenzamin (D) gegeben. Die Kurven zeigen, daß nach nervöser Blockade der Schweißdrüsen der Diffusionswiderstand R_H unabhängig vom Ausgangswert auf etwa $2,2 \text{ Torr} \cdot \text{min} \cdot \text{cm}^2 \cdot \mu\text{g}^{-1}$ ansteigt, wie er bei einem maximalen "Winterwert" ohne Blockade spontan vorhanden war. Bei dem Sommerwert und einem Anfangs- R_H

von $1,45 \text{ Torr} \cdot \text{min} \cdot \text{cm}^2 \cdot \mu\text{g}^{-1}$ erfolgt ein Anstieg um 50%, bei dem gemäßigten Winterwert mit $1,85 \text{ Torr} \cdot \text{min} \cdot \text{cm}^2 \cdot \mu\text{g}^{-1}$ Anfangswert ein Anstieg von nur 16% auf denselben Endwert, der mit dem maximalen "Winterwert" praktisch indentisch ist.

Das aber heißt, daß bei der Versuchsperson offenbar der Widerstandswert um $2,2 \text{ Torr} \cdot \text{min} \cdot \text{cm}^2 \cdot \mu\text{g}^{-1}$ dem reinen Diffusionswiderstand ohne sekretorischen Anteil entspricht und daß die niedrigeren R_H -Werte der "Übergangs"- und "Sommerwerte" einen zusätzlichen variablen, sekretorischen Anteil zur Ursache haben.

In Abb. 15 sind die Widerstandsmittelwerte aller Versuche gegen den Absorptionsmitteldampfdruck p_A aufgetragen. Die Meßwerte mit größerem sekretorischen Anteil zeigen eine signifikante Abhängigkeit von p_A . Die Winterwerte sind statistisch nicht signifikant von einer abszissenparallelen Geraden verschieden. Alle vergleichbaren Versuche mit Blockierung der sekretorischen Anteile liegen bei den höchsten erreichten Winterwerten. Bei diesen Einzelversuchen läßt sich naturgemäß ein Gang nicht mehr verifizieren, weil die Streuung zu groß ist.

Die eindeutige Neigung der "Sommerwert"-Kurve zeigt, daß unabhängig von Hauttemperatur und absoluter Menge der Wasserdampf-abgabe der Diffusionswiderstand in trockener Umgebung größer wird, was auch von Oppermann und Heerd (37) für eine andere Versuchsperson gefunden wurde.

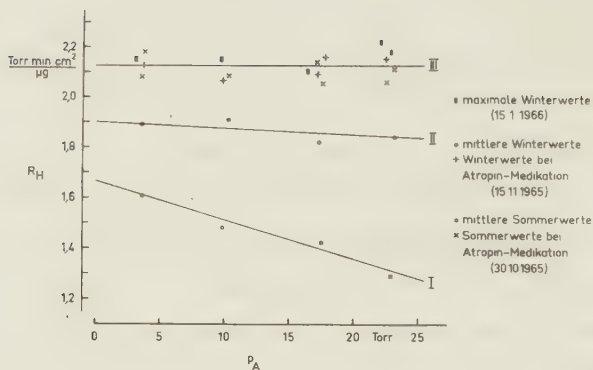


Abb. 15: Verhalten des Wasserdampfdiffusionswiderstandes der Epidermis R_H bei verschiedenem Dampfdruck in der Meßkapsel p_A und bei unterschiedlich großer sekretorischer Komponente
 Abszisse: Dampfdruck des Absorptionsmittels
 Ordinate: Diffusionswiderstand

Trotz der genauen Werte für die Abnahme der Wasserdampfabgabe und die Zunahme des Diffusionswiderstandes R_H läßt sich die Menge der "sekretorischen Anteile" nur bilanzmäßig abschätzen. Entnimmt man z.B. aus Abb. 12 für einen Absorptionsmitteldampfdruck p_A von 4 Torr einen "Sommerwert" für die Wasserdampfabgabe von $1 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$ und einen "Atropinwert" von $0,8 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$ und bei $p_A = 15$ Torr korrespondierende Werte von 0,7 und $0,5 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$, so besagt das keineswegs, daß bei-

de Male der sekretorische Anteil $0,2 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$ ist!

Dieselben Meßwerte würden sich ergeben, wenn z.B. bei $p_A = 4$ Torr, bei welchem der reine Diffusions (= Atropin-) -Wert $0,8 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$ beträgt, ein sekretorischer Anteil von vielleicht $0,4 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$ vorhanden wäre, der in seiner Verdunstungsfläche so viel Raum einnähme, daß die Diffusionsfläche um 25% verkleinert würde in der Art, wie es in (20) für die Feuchteabhängigkeit dargestellt wird. Dann wäre der sekretorische Anteil zwar bilanzmäßig $0,2 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$, d.h. 20% der gesamten Wasserdampfabgabe, de facto wären aber 40% sezerniertes Wasser verdunstet! Die starke Neigung der Kurve der mittleren "Sommerwerte" scheint auf ein solches Verhalten hinzudeuten. Der direkten experimentellen Bestätigung, auch mit Isotopen, stehen vorläufig noch unüberwindliche technische Schwierigkeiten im Wege, weil zwischen Schweißdrüse, Ausführungsgang und umliegendem Gewebe ein ständiger, reger Flüssigkeitsaustausch stattfindet, der es nicht erlaubt, die Flüssigkeitsvorräte in Drüse und Interzellularraum sauber für längere Zeit voneinander zu trennen.

E. Zusammenfassung

- 1.) An einer männlichen, hautgesunden Versuchsperson wurde 2 Jahre lang mit einer elektronischen Mikrowaage die Perspiratio insensibilis von 10 cm^2 Hautfläche im proximalen Drittel der Innenseite des linken Unterarmes gemessen. Die Wasserdampfdrücke in der Kapsel wurden zwischen 3,5 und 25 Torr variiert, die Versuchsperson fühlte sich bei $22 \pm 1^\circ\text{C}$ Raumtemperatur immer thermoindifferent.
- 2.) Die Ergebnisse wurden nach rechnerischer Elimination aller variablen Größen in Form des Wasserdampfdiffusionswiderstandes der Epidermis mit der Dimension $\text{Torr} \cdot \text{min} \cdot \text{cm}^2 \cdot \mu\text{g}^{-1}$ angegeben.
- 3.) Die jeweiligen Diffusionswiderstände blieben unter konstanten Bedingungen während eines Tages konstant. Es zeigte sich also keine Abhängigkeit von der Tageszeit.
- 4.) Es zeigten sich langsame Veränderungen des Diffusionswiderstandes, die teilweise mit der Akklimatisation der Versuchsperson an das jahreszeitliche Klima korreliert werden konnten. Der Diffusionswiderstand variierte dabei zwischen 1,4 und 2,2 $\text{Torr} \cdot \text{min} \cdot \text{cm}^2 \cdot \mu\text{g}^{-1}$.
- 5.) Das α -Rezeptoren blockierende Phenoxybenzamin reduzierte in Dosen bis zu $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ Körpergewicht die Perspiratio insensibilis derart, daß der Diffusionswiderstand der Epidermis auf einen Wert anstieg, der etwa in der Mitte zwischen dem Ausgangswert und $2,2 \text{ Torr} \cdot \text{min} \cdot \text{cm}^2 \cdot \mu\text{g}^{-1}$ lag.

- 6.) Atropin in Dosen bis zu $0,06 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ Körpergewicht reduzierte die Perspiratio insensibilis derart, daß der jeweilige Diffusionswiderstand auf den Wert $2,2 \text{ Torr} \cdot \text{min} \cdot \text{cm}^2 \cdot \mu\text{g}^{-1}$ anstieg. Zusätzliche Gaben von Phenoxybenzamin brachten dann keine weitere wesentliche Steigerung.
- 7.) Daraus können folgende Schlüsse gezogen werden:
- a.) Die Wasserdampfabgabe durch die menschliche Haut in Form der Perspiratio insensibilis enthält einen variablen sekretorischen Anteil offenbar aus der Ruhesekretion der Schweißdrüsen.
 - b.) Diese Ruhesekretion kann zum Teil durch Phenoxybenzamin blockiert werden, scheint also teilweise durch adrenerge vegetative Fasern beeinflußt zu werden.
 - c.) Die Ruhesekretion kann durch Atropin völlig blockiert werden, scheint also in ihrer Gesamtheit auch durch cholinerge vegetative Fasern kontrolliert zu werden, die die adrenergen Fasern überspielen.
 - d.) Auf den Ort, an dem die cholinerge und die adrenerge Blockade angreift, läßt sich aus den Ergebnissen nicht schließen.
 - e.) Die Menge der Ruhesekretion als Anteil der Perspiratio insensibilis läßt sich aus den vorgelegten Werten nur überschlägig bilanzmäßig abschätzen. Eine absolute Mengenangabe durch Subtraktion zweier Werte ist wegen einer möglichen Abhängigkeit der Diffusion und der Verdunstung des Sekretes voneinander nicht erlaubt.

Literaturverzeichnis

1. ALBERT, R.R., and E.D. PALMES: Evaporative rate patterns from small skin areas as measured by an infra-red gas analyzer. J. appl. physiol. 4, 208-214 (1951).
2. BENEDICT, F.G., u. C.G. BENEDICT: Perspiratio insensibilis: Ihr Wesen und ihre Ursachen. Biochem. Z. 186, 278-312 (1927).
3. BLANK, J.H.: Factors, which influence the water content of the stratum corneum. J. invest. dermatol. 18, 433-440 (1952).
4. BREBNER, D.F., D. MCK. KERSLAKE, and J.L. WADDEL: The diffusion of water vapour through human skin. J. physiol. (Lond.) 132, 225-231 (1956).
5. BUETTNER, K.: Diffusion of water vapor through small areas of human skin in normal environment. J. appl. physiol. 14, 269-275 (1959).
6. BUETTNER, K., and F.F. HOLMES: Diffusion of water vapor through human skin in hot environment and with application of atropine. J. appl. physiol. 14, 276-278 (1959).
7. CHALMERS, T.M., and C.A. KEELE: The nervous and chemical control of sweating. Brit. J. dermatol. 64, 43-54 (1952).
8. D'ANS, J., u. E. LAX: Taschenbuch für Chemiker und Physiker. Berlin: Springer 1949.
9. DAVIES, A.G.: Changes in palmar sweating of men in the antarctic. J. physiol. (Lond.) 165, 50 P (1963).
10. EVANS, C.L.: Principles of human physiology. 11. ed. London: Churchill 1952, p 820.

11. GOODMAN, L.S., and A. GILMAN: The pharmacological basis of therapeutics. 2. ed. New York: Macmillan 1955, p 575-576.
12. GREFN, H.D.: Adrenergic blocking drugs. In: Drill, V.A. (ed.), Pharmacology in medicine. 2. ed. New York: Mc. Graw-Hill 1958, p 419-436.
13. HAIMOVICI, H.: Evidence for adrenergic sweating in man. J. appl. physiol. 2, 512-521 (1950).
14. HAUSCHILD, F.: Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie. 3. Auflage. Leipzig: Thieme 1961, p 553.
15. HEERD, E.: Eine Methode zur fortlaufenden Messung der Perspiratio insensibilis kleiner Hautflächen. Med. Diss., Frankfurt 1959.
16. HEERD, E.: Der Einfluß der Umgebungstemperatur auf die Wasserausscheidung durch die Haut. Z. angew. Bäder- u. Klimaheilk. 10, 667-681 (1963).
17. HEERD, E.: Mündliche Mitteilung.
18. HEERD, E., u. K. OHARA: Über die Wasserdampfabgabe durch die Haut bei Indifferenztemperatur. Arch. physikal. Therapie 12, 218-223 (1960).
19. HEERD, E., u. K. OHARA: Untersuchungen über die Wasserdampfabgabe kleiner Hautflächen beim Menschen.
I. Die Abhängigkeit vom Wasserdampfdruck in der umgebenden Luft bei normaler Hauttemperatur. Pflügers Arch. ges. Physiol. 276, 32-41 (1962).

20. HEERD, E., u. CH. OPPERMANN: Untersuchungen über die Wasserdampfabgabe kleiner Hautflächen beim Menschen. II. Der Einfluß der Hauttemperatur auf die Perspiratio insensibilis. Pflügers Arch. ges. Physiol. 291, 163-173 (1966).
21. HEERD, E., u. CH. OPPERMANN: Untersuchungen über die Wasserdampfabgabe kleiner Hautflächen beim Menschen. III. Der jahreszeitliche Einfluß auf die Perspiratio insensibilis. Pflügers Arch. ges. Physiol. 291, 174-186 (1966).
22. IPSEK, J., M. KASSOWITZOWA u. K. STEPÁNEK: Elektrophysiologische Grundlagen der Iontophorese. In: Kukowka, Abhandlungen aus dem Gebiet der Physikal. Therapie. Bd. 2. p 221-224. Leipzig: Thieme 1955.
23. KAUFMANN, W., R. THAUER u. G. ZÖLLNER: Der insensible Gewichtsverlust als Funktion der Umweltbedingungen. Der Wasserdampfdruck der Hautoberfläche und die Wasserdurchgangszahl der Haut in Abhängigkeit von Temperatur und Wasserdampfdruck der umgebenden Luft im thermo-indifferenten Bereich. Pflügers Arch. ges. Physiol. 261, 189-198 (1955).
24. KERSLAKE, D. MCK.: The rate of diffusional water loss through human skin. J. physiol. (Lond.) 127, 18 P - 19 P (1955).
25. KLAPPICH, H.: Die Oberflächenfeuchte der menschlichen Haut und ihre meteorophysiologischen Beziehungen. Z. ges. exp. Med. 103, 363-386 (1938).

26. KLIGMAN, A.M.: The biology of the stratum corneum. In:
The epidermis. Ed. by W. Montagna and W.C. Lobitz, Jr.
New York: Academic Press 1964, p 423.
27. KUNO, Y.: Human perspiration. Springfield (Ill.):
Thomas 1956, p 26-27.
28. LANDOLT-BÖRNSTEIN: Physikalisch-chemische Tabellen.
Berlin: Springer 1927 u. 1935.
29. LLOYD, D.P.C.: Effect of phenoxybenzamine on neural and
humoral control of sweat glands. Proc. Nat. Acad. Sci.,
New York, 59, 816-821 (1968).
30. LOEWY, A.: Untersuchungen über die physikalische Haut-
wasserabgabe. Biochem. Z. 67, 243-271 (1914).
31. MERCK INDEX of chemicals and drugs. 7. ed. Rahway, N.J.:
Merck 1960. Phenoxybenzamine, p 798.
32. MONASH, S., and J.H. BLANK: Location and reformation of
the epithelial barrier to water vapor. A.M.A. arch.
dermatol. 78, 710-714 (1958).
33. MOOG, O.: Über die Bedeutung der Epidermis für die un-
merkliche Hautwasserabgabe. Z. ges. exp. Med. 54,
226-236 (1927).
34. OHARA, K.: Chloride concentration in sweat; its indivi-
dual, regional, seasonal and some other variations,
and interrelations between them. Jap. J. physiol., 16,
274-290 (1966).
35. OHARA, K., and T. ONA: Regional relationship of water
vapor pressure of human body surface. J. appl. physiol.
18, 1019-1027 (1963).
36. OPPERMANN, CH.: Mündliche Mitteilungen.

37. OPPERMANN, CH., u. E. HEERD: Der Einfluß unterschiedlicher Umgebungsfeuchte auf den Wasserdampfdiffusionswiderstand der menschlichen Epidermis. Pflügers Arch. ges. Physiol. 300, 46 (1968).
38. PFLEIDERER, H.: Extrarenaler Wasserhaushalt und dessen Abhängigkeit von klimatischen Bedingungen. Z. angew. Bäder- u. Klimaheilk. 3, 71-86 (1956).
39. PINSON, E.A.: Water exchange and barriers as studied by the use of hydrogen isotopes. Physiol. rev. 32, 123-133 (1952).
40. PIRLET, K.: Regulatorische Änderungen der Hautwasserabgabe unter kühlen Bedingungen. Pflügers Arch. ges. Physiol. 270, 48 (1959/60).
41. RANDALL, W.C.: Local sweat glands activity due to direct effects of radiant heat. Amer. J. physiol. 150, 365-371 (1947).
42. ROBINSON, S., S.D. GERKING, E.S. TURREL, and R.K. KINCAID: Effect of skin temperatures on salt concentration of sweat. J. appl. physiol. 2, 654-662 (1950).
43. ROSENBERG, E.W., J.H. BLANK and S. RESNIK: Studies on sweating and water loss through the skin using an electronic humidity sensor. J. Amer. med. Assoc. 179, 809-812 (1962).
44. SAITO, K.: Observations on the discharge of sweat drops from the sweat pores in man. J. orient. med. (Dairen) 22, 100 (1935) II, engl. Referateteil.
45. SANCTORIUS, S.: Ars de statica medicina. Padua: 1614.

46. SCHÖLMECH, P., u. G. HILDEBRANDT: Über Mechanismus und Regulation der Hautwasserabgabe. Z. ges. exp. Med. 117, 17-36 (1951).
47. SCHWENKENBECHER, A.: Die Haut als Exkretionsorgan. In: Bethe-Bergmann, Hdb. der normalen und pathologischen Physiologie. Bd. 4. p 709-768. Berlin: Springer 1929.
48. SÉGUIN, A., et A. LAVOISIER: Première mémoire sur la transpiration des animaux. Mém. Acad. sci. Paris, p 601-612 (1797).
49. SZAKALL, A.: The epidermal barrier layer. In: Proc. 12. Internat. Congress of Dermatology, Washington 1962. Vol. 1, p 404-406. Ed. D. Pillsbury and C.S. Livingood. Amsterdam: Excerpta Medica Foundation 1963. (Internat. Congress Series no. 55.)
50. SZAKALL, A.: Experimentelle Daten zur Klärung der Funktion der Wasserbarriere in der Epidermis des lebenden Menschen. Berufsdermatosen 6, 171-192 (1958).
51. THAUER, R., u. G. ZÖLLNER: Der insensible Gewichtsverlust als Funktion der Umweltbedingungen. Seine Abhängigkeit von dem Wasserdampfdruck der Luft im indifferenten Temperaturbereich. Pflügers Arch. ges. Physiol. 258, 58-71 (1953).
52. THAUER, R., G. ZÖLLNER u. W. KAUFMANN:
Der insensible Gewichtsverlust als Funktion der Umweltbedingungen. Der Anteil von Atmung und Haut an der Gesamtperspiration. Pflügers Arch. ges. Physiol. 260, 1-23 (1954).

53. WEBB, P., L.N. GARLINGTON, and M.J. SCHWARZ: Insensible weight loss at high skin temperatures. J. appl. physiol. 11, 41-44 (1957).
54. ZÖLLNER, G., R. THAUER u. W. KAUFMANN: Der insensible Gewichtsverlust als Funktion der Umweltbedingungen. Die Abhängigkeit der Hautwasserabgabe von der Hauttemperatur bei verschiedenen Temperaturen und Wasserdampfdrucken der umgebenden Luft. Pflügers Arch. ges. Physiol. 260, 261-273 (1955).

Über einige Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurde
anlässlich der 29. Tagung der Deutschen Physiologischen
Gesellschaft in Tübingen im September 1964 und bei dem
23. International Congress of Physiological Sciences
in Tokio im September 1965 berichtet.

Danksagung

Dem Direktor des W.G. Kerckhoff-Instituts der Max Planck-Gesellschaft in Bad Nauheim, Herrn Prof. Dr.med. R. Thauer, danke ich für die Möglichkeit, diese Arbeit an seinem Institut durchführen zu können und für das Verständnis, das er meiner Arbeit entgegenbrachte.

Die Firma Röhm u. Haas Pharma GmbH, Darmstadt, hat die für die Untersuchungen notwendigen Phenoxybenzamin-Mengen zur Verfügung gestellt, wofür ich sehr zu Dank verpflichtet bin.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr.med. E. Heerd, der mir bei der Durchführung und Auswertung der Versuche stets seine wohlwollende und großzügige Unterstützung zuteil werden ließ.

Lebenslauf

Am 12.7.1938 wurde ich als erstes Kind des Bankkaufmanns Hans Sommer und seiner Frau Therese, geb. Harzer, in Karlsbad (Sudetenland) geboren.

Infolge unserer Aussiedlung im Juni 1946 mußte ich die im Frühjahr 1944 begonnene Volksschulzeit unterbrechen und diese Zeit wegen Nichtanerkennung in der Volksschule zu Biskirchen (Kr. Wetzlar) wiederholen. Von 1950 bis 1959 besuchte ich das altsprachliche Gymnasium in Weilburg (Lahn) und erwarb hier das Reifezeugnis. Vom 1.4.1959 bis 30.9.1960 habe ich als Wehrpflichtiger meinen Wehrdienst bei der Bundeswehr geleistet. Danach nahm ich im Wintersemester 1960/61 das Medizinstudium an der Justus Liebig-Universität in Gießen auf, wo ich am 9.2.1967 das medizinische Staatsexamen bestand.

Als Medizinalassistent war ich auf der Internen Abteilung (Prof. Dr.med. Schürmeyer) des St. Elisabeth-Krankenhauses in Köln-Hohenlind sowie auf der Chirurgischen Abteilung (OMR Dr.med. Kaps) des Kreiskrankenhauses in Braunfels (Lahn) und an der Universitätsfrauenklinik (Prof. Dr.med. Kepp) in Gießen tätig.

Braunfels, den 21.4.1969

Helmut Sommer

